

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

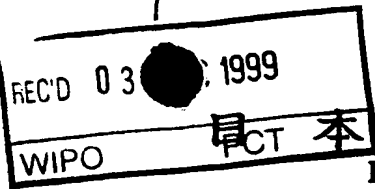
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

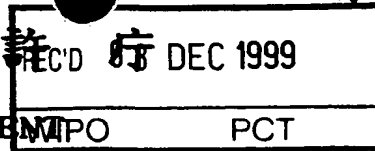
THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JP 99/05670

14.10.99



PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



Ekv

#3

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

09/807337

出願年月日
Date of Application:

1998年10月14日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第291851号

出願人
Applicant(s):

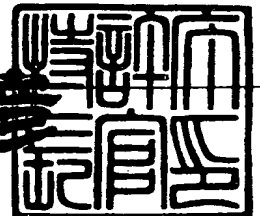
久光製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月19日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特平11-3079352

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA337539

【提出日】 平成10年10月14日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明の名称】 吸収促進剤及び該吸収促進剤を有してなる経皮吸収製剤

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社
内

【氏名】 池浦 康弘

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社
内

【氏名】 槇 正義

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代表者】 中富 博隆

【代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 039251

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9719303

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 吸収促進剤及び該吸収促進剤を有してなる経皮吸収製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヘキシレングリコール及び 1-メントールからなる吸収促進剤。

【請求項 2】 製剤全量に対しヘキシレングリコールが 1～10 重量%、1-メントールが 0.1～7 重量%である請求項 1 に記載の吸収促進剤。

【請求項 3】 ヘキシレングリコール：1-メントールの割合が 1：0.1～1：7 である請求項 1 または 2 記載の経皮吸収製剤用基剤。

【請求項 4】 基剤成分がスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤を必須成分とし、ヘキシレングリコール及び 1-メントールを吸収促進剤とした請求項 1～3 記載の経皮吸収製剤用基剤。

【請求項 5】 基剤成分がスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 10～40 重量%、ポリイソブチレンが 2～10 重量%、軟化剤が 10～60 重量%、粘着付与剤が 20～60 重量%を必須成分とし、これにヘキシレングリコール 1～10 重量%及び 1-メントール 0.1～7 重量%からなる吸収促進剤を配合してなる請求項 2～4 記載の経皮吸収製剤用基剤。

【請求項 6】 有効成分として薬物を含有してなる請求項 4～5 記載の経皮吸収製剤。

【請求項 7】 薬物が卵胞ホルモン及び／または黄体ホルモンである請求項 4～6 記載の経皮吸収製剤。

【請求項 8】 卵胞ホルモンがエストラジオール及びその誘導体であり、その配合量が 0.1～5 重量%である請求項 7 記載の経皮吸収製剤。

【請求項 9】 黄体ホルモンがノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン及びその誘導体であり、その配合量が 0.5～10 重量%である請求項 7 記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は経皮薬物治療の分野に関するものであり、吸収促進剤としてヘキシレングリコール及び1-メントールを含有させた経皮吸収製剤に関する。より詳細には基剤成分にスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与剤、吸収促進剤としてヘキシレングリコール及び1-メントールを使用することにより薬物の皮膚透過性を良好にした経皮吸収製剤であって、予定量の薬剤を正確かつ確実に患者に適用することのできることを特徴とする経皮吸収製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

卵胞ホルモンに含まれるエストラジオールは、女性の生殖可能な時期に卵巢より分泌されるものである。従って、閉経前後の女性は主としてエストラジオールの欠乏を来し、更年期障害や月経異常等の症状が生じる。現在これらの症状を改善する目的で経口剤投与等による治療法が行われているものの、胃腸等の消化管や肝臓等により迅速に代謝され不活化されるため、十分な薬効発現を期待するためには高用量のエストラジオールを服用しなければならない。また高用量のため副作用等の発現性が高まる恐れがある。

【0003】

そこで、経皮投与でエストラジオールの代謝を少なくし血中に到達させ治療に供しようとする試みがなされている。一方、他のホルモンである黄体ホルモンを経皮より吸収させエストラジオール投与における副作用を抑える検討もなされている。特開平4-342532号公報にはエストラジオールと黄体ホルモンを薬効成分とし、粘着剤として2-エチルヘキシルアクリレートとN-ビニル-2-ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を主成分とする経皮吸収製剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。

【0004】

また、特公平6-51623号公報にはヒドロキシプロピルセルロースとエタノールからなるゲルに、薬効成分であるエストラジオールと酢酸ノルエチステロ

ンを溶解させ、これをリザーバー型とし、浸透性調節膜で薬効成分の放出を制御する方法が提案されている。しかし、エタノールは皮膚刺激性が強く貼付部位に高い頻度で発赤が生じる等の副作用等に関問題があった。一方国際公開WO 91/17752号公報、特開平5-148145号公報にはクロタミトン溶解剤として使用したスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体からなる経皮吸収貼付剤が提案されている。しかし溶解剤にクロタミトンを用いるとスチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体自身がクロタミトンに溶解され期待した凝集力が得られないなど安定性に問題があった。

【0005】

ヘキシレングリコール（一般名。化学名は2-メチル-2,4-ペンタンジオール）は通常保湿剤、溶剤、工業用クリーニング剤、水圧流体、皮革繊維などの軟化剤及び柔軟剤、インキ用剤、写真用剤などに用いられる。特開平7-109220号公報、特開平8-53338号公報にはヘキシレングリコールを抗菌剤として使用した外用剤が提案されている。また、国際公開WO 96/19976号公報、特開平7-138153号公報にはヘキシレングリコールを吸収促進剤として使用した外用剤が提案されている。しかしヘキシレングリコールはアクリル基剤との相溶性が高く十分な吸収促進効果を得るためにはヘキシレングリコールを多量に配合する必要があった。さらにヘキシレングリコールの多量配合による付着性の低下及び製剤の基本的な物性に影響をもたらすなどの問題があった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

以上の問題点に鑑み、本発明者らは、

- 1) 薬効成分の高い皮膚透過性
- 2) 基剤物性の安定化

を図った経皮吸収製剤または基剤を提供することを目的とし、鋭意検討を続けた結果、本発明の完成に至ったものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ヘキシレング

リコール（化学名は2-メチル-2,4-ペンタジオール）及び1-メントールの組み合わせが高い経皮吸収促進作用を有することを見いだした。より詳細には、ヘキシレングリコール及び1-メントールが卵胞ホルモンや黄体ホルモン、その誘導体などの女性ホルモン又はその誘導体に対する優れた経皮吸収促進作用を有することを見いだした。即ち、本発明はヘキシレングリコール及び1-メントールからなる経皮吸収促進剤、好ましくは女性ホルモン又はその誘導体の経皮吸収促進剤に関する。

【0008】

また、本発明は経皮吸収用基剤成分、及び、経皮吸収促進作用を有するに十分な量のヘキシレングリコール及び1-メントールを含有してなる経皮吸収基剤に関する。経皮吸収用基剤成分としては、スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤を含有するものが好ましい。

【0009】

さらに詳細には、基剤成分としてスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤、ヘキシレングリコール及び1-メントールを使用することにより良好な凝集力、製剤物性の安定化さらに薬物の皮膚透過性を良好にした経皮吸収製剤が得られることを見出し本発明に至った。

本発明は基剤成分としてスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤、ヘキシレングリコール及び1-メントールを含有してなる経皮吸収貼付剤用基剤、及び当該経皮吸収貼付剤用基剤と薬物を含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。

【0010】

【発明の実施形態】

本発明の経皮吸収製剤の有効成分となる薬物については生理的に活性な物質で経皮吸収性を有する必要がある。または経皮吸収された後に生理活性を示すようないわゆるプロドラッグであってもよい。または、薬学的に許容される無機または有機の付加塩を含むものである。

【0011】

本発明の経皮吸収製剤の薬物としては好ましくは卵胞ホルモンや黄体ホルモンその誘導体などの女性ホルモンが挙げられる。例えば活性成分としては、卵胞ホルモンとして、エストラジオール、エストロン、エストリオール、エキリン、エキレニンまたはそれらの誘導体等が挙げられるが、好ましくは本発明の経皮吸収製剤には主にエストラジオールが用いられる。また、黄体ホルモンとしては、プロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロン、酢酸クロルマジノン、エチステロン、ジメチステロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、エナント酸ノルエチステロン、酢酸エチノジオール、酢酸メゲストロールまたはアリルエストレノール等が挙げられるが、好ましくは本発明の経皮吸収製剤には主にノルエチステロン、酢酸ノルエチステロンが用いられる。

【0012】

その他に本発明の経皮吸収製剤に有効な薬物としては例えば制吐剤（例：塩酸グラニセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸ラモセトロン等）、頻尿治療剤（例：塩酸オキシブチニン等）、Ca拮抗剤（例：ニフェジピン、ニゾルジピン、ニカルジピン、ニトレジピン等）、コルチコステロイド類（ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸クロベタゾール等）、消炎鎮痛剤（例：インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルピナク、ケトロラク等）、催眠鎮静剤（フェノバルビタール、トリアゾラム、ニトラゼパム、ロラゼパム等）、精神安定剤（フルフェナジン、ジアゼパム、クロルプロマジン等）、抗高血圧剤（クロニジン、塩酸クロニジン、ピンドロール、プロプラノロール、ニトレンジピン、メトプロロール等）、降圧利尿剤（ハイドロサシアザイド等）、抗生物質（ペニシリン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール等）、麻酔剤（リドカイン、塩酸ジブカイン、アミノ安息香酸エチル等）、抗菌性物質（塩酸ベンザルコニウム、クロトリマゾール等）、ビタミン剤（ビタミンA等）、坑てんかん剤（ニトラゼパム等）、冠血管拡張剤（ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等）、坑ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン等）、鎮咳剤（塩酸ツロブテロール、サルブタモ-

ル、フマル酸ケトチフェン、トラニラスト、塩酸イソプロテレノロール等)、抗鬱剤(塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン等)、脳循環改善剤(メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、イフェンプロジル等)、抗腫瘍剤(5-フルオロウラシル等)、筋弛緩剤(例:エペリゾン、ダントロレン等)、鎮痛剤(例:フェンタニール、モルヒネ等)、ポリペプチド系のホルモン剤(ルーティイナイジングホルモン-リリージングホルモン(LH-RH)、サイトロロピンリリージングホルモン(TRH)等)、末梢血管拡張剤、免疫調節剤(例:ポリサッカライド類、オーラノフィン、ロベンザリット等)、利胆剤(例:ウルソデスオキシコール酸等)、利尿剤(例:ヒドロフルメチアジド等)、糖尿病用剤(例:トルブタミド等)、痛風治療剤(例:コルヒチン等)、抗パーキンソン剤(例:アマンタジン、レボドパ等)、抗めまい剤(例:ジフェニドール、ベタヒスチン等)などの種類の薬物が使用でき、配合目的によって異なるが治療に有効な量として通常薬剤に対して0.1~10重量%の配合量が好ましく用いられる。また、これらの薬物は相互作用による不都合が生じない場合には必要に応じて2種類以上の併用も可能である。

【0013】

本発明の経皮吸収基剤におけるスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及び/又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤、ヘキシレングリコール及び1-メントールの組み合わせは、従来のアクリル系単独基剤では得られない高い薬物の放出が可能となり、しかも高い皮膚透過性を得ることができる。

また、ヘキシレングリコールは基剤成分、特にスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体及び/又はポリイソブチレンを実質的に溶解しない、又は実質的な溶解がみられない範囲で使用することができ、1-メントールについても物性に影響を与えない範囲で使用することができるので、良好な凝集力、安定性を得ることができる。

【0014】

これら必須成分の製剤全量に対する含有量は以下の通りである。

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 10~40重量%、好ましくは15~30重量%、さらに好ましくは17~23重量%、ポリイソブチレン

2～10重量%、好ましくは2.5～7重量%、さらに好ましくは3～5重量%、軟化剤10～60重量%、好ましくは12～55重量%、さらに好ましくは15～50重量%、粘着付与剤20～60重量%、好ましくは23～57重量%、さらに好ましくは25～50重量%でこの範囲の組み合わせが最も本発明の効果を有する。

【0015】

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレンが上記範囲より少ないと凝集力が不十分となり、範囲より多いと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じる。軟化剤が範囲より少ないと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じ、範囲より多いと柔軟性は大きくなるものの製剤凝集力に問題が生じる。粘着付与剤はヘキシレングリコール及び1-メントールとの相溶性を有する。粘着付与剤が少ないとヘキシレングリコール及び1-メントールの十分な配合ができずヘキシレングリコール及び1-メントールによる十分な吸収促進効果が得られない。

【0016】

本発明の成分であるヘキシレングリコールは化粧品原料として保湿剤及び抗菌剤として使用されることが知られているが、本発明においては薬効成分の吸収促進剤として十分な量を配合する必要がある、その配合量は1～10重量%、好ましくは1.5～8重量%、より好ましくは2～7重量%である。配合量が1重量%以下では基剤物性の安定化及び吸収促進効果が不十分であり10重量%以上ではヘキシレングリコールによるブリーディングが生じる。

ヘキシレングリコールとともに吸収促進剤として用いられる1-メントールは従来より吸収促進効果が確認されているが、ヘキシレングリコールとの組み合わせにより相乗的な効果が生じる。その配合量は0.1～7重量%、好ましくは0.5～6重量%、より好ましくは1～5重量%である。配合量が0.1重量%以下では吸収促進効果が不十分であり7重量%以上では基剤成分の凝集力の低下が生じる。

【0017】

ヘキシレングリコール及び1-メントールの配合比率としてはヘキシレングリ

コール：1-メントールの割合が1：0.1以下では薬物の吸収促進効果が少なく、ヘキシレングリコール：1-メントールの配合割合が1：7以上ではヘキシレングリコールのブリード及び膏体の凝集力が低下する。本発明はヘキシレングリコール：1-メントールの割合が1：0.1～1：7で効果が得られ、より好ましくは2：1～7：5の範囲で最も高い吸収促進効果が得られ物性面でも良好となる。

【0018】

本発明の経皮吸収貼付剤の剤型は硬膏剤が好ましく、特に実質的に水を含まない無水の硬膏剤が好ましい。

スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体としては例えばシェル化学製のスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体（商品名：カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111）、日本合成ゴム社製のスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体（商品名：JSR5000、JSR5100）、日本ゼオン社製のスチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体（商品名：クインタック3421）等が挙げられる。

ポリイソブチレンとしては例えばエクソン化学製のポリイソブチレン（商品名：ビスタネックス）、バسف社製のポリイソブチレン（商品名：オパノール）等が挙げられる。

【0019】

軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、プロセスオイル等の軟化剤が例示される。

粘着付与剤としては脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンP-100（商品名））、ロジンエステル（例えばKE-311、KE-100（商品名）、スーパーエステルS-100（商品名））、水素脂環族系炭化水素（例えばエスコレッツ5300（商品名））、テルペン系水素添加樹脂（例えばクリアロンP-105（商品名））、水添ロジンエステル（例えばフォーラル105（商品名））、二塩基酸変性ロジンエステル（例えばペンタリン4741（商品名））等の粘着付与剤が例示される。これら粘着付与剤は必要に応じて2種類以上を混合して使用することもできる。

【0020】

次に本発明の支持体となるフィルムは、薬剤の漏出・揮散・吸着の防止のためにいわゆるバリア性に優れるなどの性質を有する必要がある。また、装置を皮膚に貼付した際の適度な柔軟性があることが好ましい。支持体の素材としては、上記の条件を備えていれば特に限定はされないが、具体的にはアルミニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加工し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性等を改良することができる。

【0021】

剥離ライナー層となるフィルムについては装置の保存中においては薬剤層からの漏出揮散等を阻止できることが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナーフィルムの素材は具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したりバリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部を設けることができる。

【0022】

さらに接着性・安全性・安定性の調製のために必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。具体的には、スミカゲルSP-520（商品名）、アクアキープ10SH（商品名）、アラソープ800F（商品名）、サンウェット1M-1000MPS（商品名）等の吸水性高分子、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、溶解助剤としてエキセル（商品名）等のグリセリン脂肪酸エステル及びクロタミトン等、その他の吸収促進剤としてカルコール（商品名）等の脂肪アルコール、保湿剤としてクエン酸トリエチル、ポリエ

チレングリコール、グリセリン等が適宜適量含有される。

【0023】

次に本発明の経皮吸収製剤の製造方法について説明する。本発明の経皮吸収製剤は、例えば、薬効成分、ヘキシレングリコール及び1-メントールを除くすべての基剤成分を加熱溶解した後、薬効成分、ヘキシレングリコール及び1-メントールを加え均一に混合し、必要に応じて、上記の支持体に展膏後ライナーで覆い所望の形状に切断し製品となすかあるいは一旦剥離処理の施されたフィルムに展膏後適当な支持体に圧着転写し製品となすこともできる。また、すべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、上記の支持体に展膏後、有機溶剤を除去しライナーで覆い、所望の形状に切断し、製品となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィルムに展膏後、有機溶剤を除去し、適当な支持体に圧着転写し、製品となすこともできる。

【0024】

【実施例】

以下、実施例、試験例を挙げて本発明の経皮吸収貼付剤をより詳細に説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。なお、実施例、比較例、参考例中の数値はすべて重量%である。

【0025】

実施例1

| | |
|------------------------|-----|
| スチレン-イソプレンスチレンブロック共重合体 | 10 |
| 流動パラフィン | 60 |
| 粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂 | 20 |
| 商品名：アルコンP-100) | |
| ポリイソブチレン | 7.3 |
| ヘキシレングリコール | 1 |
| 1-メントール | 0.1 |
| <hr/> | |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| エストラジオール | 0.1 |
| ノルエチステロン | 0.5 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

【0026】

実施例 2

| | |
|---------------------------|----|
| スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 | 40 |
| 流動パラフィン | 10 |
| 粘着付与剤（ロジンエステル 商品名：KE-311） | 15 |
| ポリイソブチレン | 2 |
| ヘキシレングリコール | 10 |
| 1-メントール | 7 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| エストラジオール | 5 |
| 酢酸ノルエチステロン | 10 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0027】

実施例 3

| | |
|-----------------------------------|------|
| スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 | 19.5 |
| 流動パラフィン | 15 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル 105） | 60 |
| ヘキシレングリコール | 1 |
| 1-メントール | 0.5 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0028】

実施例 4

| | |
|-------------------------|------|
| スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 35.4 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |
| 商品名：フォーラル 105) | |
| ポリイソブチレン | 8.6 |
| ヘキシレングリコール | 2 |
| 1-メントール | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0029】

実施例 5

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 28 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |
| 商品名：フォーラル 105) | |
| ポリイソブチレン | 10 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| 1-メントール | 1 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0030】

実施例 6

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体 | 20 |
|-------------------------|----|

| | |
|-----------------|----|
| 流動パラフィン | 31 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |
| 商品名：フォーラル105) | |
| ポリイソブチレン | 5 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| 1-メントール | 3 |
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0031】

実施例7

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 | 23 |
| 流動パラフィン | 31 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |
| 商品名：フォーラル105) | |
| ポリイソブチレン | 4 |
| ヘキシレングリコール | 1 |
| 1-メントール | 7 |
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0032】

実施例8

| | |
|-------------------------|------|
| スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 | 23 |
| 流動パラフィン | 19.9 |

| | |
|-----------------|-----|
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 40 |
| 商品名：フォーラル105) | |
| ポリイソブチレン | 3 |
| ヘキシレングリコール | 10 |
| 1-メントール | 0.1 |
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0033】

実施例9

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 | 17 |
| 流動パラフィン | 44 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 25 |
| 商品名：フォーラル105) | |
| ポリイソブチレン | 4 |
| ヘキシレングリコール | 3 |
| 1-メントール | 3 |
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0034】

実施例10

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 35 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |

商品名：フォーラル 105)

| | |
|---------------|---|
| ポリイソブチレン | 5 |
| ヘキシレングリコール | 2 |
| 1-メントール | 4 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0035】

実施例 11

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 | 18 |
| 流動パラフィン | 30 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル） | 34 |

商品名：フォーラル 105)

| | |
|---------------|---|
| ポリイソブチレン | 4 |
| ヘキシレングリコール | 6 |
| 1-メントール | 4 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0036】

実施例 12

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 26 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル） | 30 |

商品名：フォーラル 105)

| | |
|---------------|----|
| ポリイソブチレン | 10 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| 1-メントール | 3 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| ケトプロフェン | 3 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してケトプロフェン製剤とした。

【0037】

実施例 13

| | |
|-----------------------------------|----|
| スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 26 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル 105） | 30 |
| ポリイソブチレン | 10 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| 1-メントール | 3 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | 1 |
| オキシブチニン | 3 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してオキシブチニン製剤とした。

【0038】

実施例 14

| | |
|-----------------------------------|----|
| スチレン-イソプレネ-スチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 26 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル 105） | 30 |

| | |
|------------|----|
| ポリイソブチレン | 10 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| 1-メントール | 3 |

| | |
|--------------|---|
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| クエン酸フェンタニール | 3 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してクエン酸フェンタニール製剤とした。

【0039】

比較例1（ヘキシレングリコール未配合）

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 31 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |

商品名：フォーラル105）

| | |
|--------------|----|
| ポリイソブチレン | 5 |
| 1-メントール | 10 |
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0040】

比較例2（1-メントール未配合）

| | |
|-------------------------|----|
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体 | 20 |
| 流動パラフィン | 26 |
| 粘着付与剤（水添ロジンエステル | 30 |

商品名：フォーラル105）

| | |
|--------------|----|
| ポリイソブチレン | 5 |
| ヘキシレングリコール | 15 |
| ジブチルヒドロキシルエン | 1 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジ

オール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0041】

比較例 3 (アクリル系基剤)

| | |
|-------------------|----|
| TS-620 (日本カーバイド製) | 94 |
| 1-メントール | 3 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0042】

比較例 4 (アクリル系基剤)

| | |
|-------------------|----|
| TS-620 (日本カーバイド製) | 90 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0043】

比較例 5 (アクリル系基剤)

| | |
|-------------------|----|
| TS-620 (日本カーバイド製) | 87 |
| ヘキシレングリコール | 7 |
| 1-メントール | 3 |
| エストラジオール | 1 |
| 酢酸ノルエチステロン | 2 |

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0044】

試験例

試験例 1. 製剤物性

実施例 1、2、3、6、7、12、13、14 の試験片と比較例 1、2 の試験片につき凝集力、指タック、ブリードを膏体面に指を約 1 秒間押しあて引き離す動作を同じ場所に 5 回繰り返すその時の膏体面の状態より評価した。その結果を表 1 に示す。

【0045】

【表 1】

| | 凝集力 | 指タック | ブリード |
|--------|-----|------|------|
| 実施例 1 | ○ | ○ | ◎ |
| 実施例 2 | ○ | ○ | ○ |
| 実施例 3 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 実施例 6 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 実施例 7 | ○ | ○ | ◎ |
| 実施例 12 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 実施例 13 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 実施例 14 | ◎ | ◎ | ◎ |
| 比較例 1 | × | △ | ○ |
| 比較例 2 | △ | × | × |

【0046】

表 1 中の◎印は「非常に良好」であることを示し、○印は「良好」であることを示し、△印は「やや不良」であることを示し、×印は「不良」であることを示す。実施例では凝集力、タック、ブリードいずれも問題なかったが、比較例 1 では凝集力に問題が認められ、比較例 2 ではブリードが認められ指タックの低下が

認められた。

【0047】

試験例 2. 皮膚刺激性試験

実施例 2、6、7、12、13、14 の試験片と比較例 1、3、4、5 の試験片につき下記の手法により皮膚刺激性試験を行った。10 人の被験者（健常人、男性）の上腕部に試験片を貼り 24 時間貼付した後、皮膚刺激性を評価した。その結果を表 2 に示す。

【0048】

【表 2】

| | 皮膚刺激 SI 値 |
|---------|--------------|
| 実施例 2 | 3 0 |
| 実施例 6 | 2 5 |
| 実施例 7 | 2 5 |
| 実施例 1 2 | 2 5 |
| 実施例 1 3 | 2 5 |
| 実施例 1 4 | 2 5 |
| 比較例 1 | 4 0 |
| 比較例 3 | 4 5 |
| 比較例 4 | 4 5 |
| 比較例 5 | 4 5 |

【0049】

比較例 1、3、4、5 では皮膚刺激の高い結果となった。

【0050】

試験例 3. 皮膚透過試験

実施例 2、6、7、11、比較例 1、2、5 の試験片につき Franz 型拡散セルを用いてヘアレスマウス（6 週齢、雌）背部皮膚透過試験（温度 37°C）を行った。試験開始後所定時間ごとにレセプター液を採取しその直後にレセプター液を補充し採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各試験片のサンプル数はそれぞれ 3 個づつとした。エストラジオール（E₂）及び酢酸ノルエチステロン（NETA）の最大透過速度を表 3 に示す。

【0051】

【表 3】

| | 最大透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) | |
|--------|--|------|
| | E ₂ | NETA |
| 実施例 2 | 1.3 | 1.1 |
| 実施例 6 | 1.2 | 1.0 |
| 実施例 7 | 1.1 | 0.9 |
| 実施例 11 | 1.2 | 1.0 |
| 比較例 1 | 0.5 | 0.3 |
| 比較例 2 | 0.5 | 0.4 |
| 比較例 5 | 0.4 | 0.3 |

【0052】

実施例のものは比較例の試験片に比べ良好な薬物透過性を示した。

【0053】

【発明の効果】

このようにして得られた本発明の経皮吸収製剤、好ましくは、経皮吸収貼付剤は、ヘキシレングリコール及び1-メントールを配合することにより薬効成分の皮膚透過性を効率よく高め、基剤の安定性、良好な凝集力、低い皮膚刺激性、高い皮膚透過性という優れた効果を有する。

本発明の経皮吸収貼付剤を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬剤が正確かつ確実に皮膚より吸収される。

また、本発明の経皮吸収製剤は薬剤組成の自由度が高いため薬効成分の高い皮膚透過性、基剤の安定性、治療上の有効性を好適に設計する上でのメリットは大きい。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 経皮吸収促進剤及びそれを含有する経皮吸収製剤を提供する。

【解決手段】 本発明はヘキシレングリコール及び1-メントールからなる経皮吸収促進剤、より詳細には女性ホルモン又はその誘導体の経皮吸収促進剤に関する。また、本発明は、基剤成分がスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体及び／又はポリイソブチレン、軟化剤、粘着付与剤を含有してなり、薬効成分としてホルモン剤、特に卵胞ホルモン及び／又は黄体ホルモンを含有し、経皮吸収促進剤として、ヘキシレングリコール及び1-メントールを含有してなる皮吸収製剤に関する。

【選択図】 なし

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000160522

【住所又は居所】

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

【氏名又は名称】

久光製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100102668

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋3丁目15番2号 高愛ビル9

階 たくみ特許事務所

【氏名又は名称】

佐伯 憲生

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000160522]

| | |
|----------|------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 9月13日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 |
| 氏 名 | 久光製薬株式会社 |